

文章编号 1006-8147(2017)03-0239-03

论 著

降钙素对甲状腺髓样癌诊断和术式选择的意义

宋宁宁^{1,2}, 王义增^{1,3}, 李欣^{1,3}, 刘媛超^{1,3}, 王新超², 何向辉³

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津医科大学第四中心临床学院甲状腺乳腺外科, 天津 300140; 3.天津医科大学总医院普通外科, 天津 300052)

摘要 目的:研究降钙素对甲状腺髓样癌诊断价值和首次术式选择及预后的意义。方法:回顾性分析23例降钙素水平增高病例(甲状腺髓样癌14例,乳头状癌6例,结节性甲状腺肿2例,甲状旁腺瘤1例)的临床资料;另收集14例术前未行降钙素检测、术后诊断为甲状腺髓样癌的临床资料,比较降钙素检测对首次术式及预后的影响。结果:行降钙素检测的14例甲状腺髓样癌患者中,术中冰冻出现假阴性2例。同期淋巴结转移与淋巴结未转移相比降钙素水平明显增高。未行降钙素检测导致首次手术不规范而需追加二次手术有7例,病理示残癌率85.7%,颈部淋巴结转移占42.9%,1年内因复发再次手术有4例,高于降钙素检测首次术式规范者。结论:术前降钙素检测对术中冰冻在甲状腺髓样癌诊断上具有提示意义。首次规范术式能够避免近期追加二次手术,并降低复发发生率。

关键词 甲状腺髓样癌;降钙素;术中冰冻;再次手术

中图分类号 R653

文献标志码 A

Study on calcitonin in diagnosis and surgery selection in patients with medullary thyroid cancer

SONG Ning-ning^{1,2}, WANG Yi-zeng^{1,3}, LI Xin^{1,3}, LIU Yuan-chao^{1,3}, WANG Xin-chao², HE Xiang-hui³

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Thyroid and Breast, Fourth Center Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300140, China; 3. Department of General Surgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To analyze value of calcitonin (Ctn) in diagnosis, operation selection and prognosis of thyroid medullary thyroid cancer (MTC). **Methods:** Clinical data from 23 patients with increased Ctn among them, MTC 14 cases, 6 cases of papillary cancer, 2 cases of nodular goiter, parathyroid adenoma 1 case were analyzed retrospectively. The data from 14 MTC patients without Ctn test were collected for comparing effect of Ctn test on surgery. **Results:** Two false negative cases by frozen section had an increased Ctn level in 14 MTC patients detected by Ctn. Ctn level was significantly higher in patients with lymph node metastasis than without. Seven patients without Ctn test received reoperation due to non-standard first operation and pathology confirmed 85.7% cases with residual tumor and 42.9% cases with lymph node metastasis, and 4 patients received reoperation due to recurrence within 1 year, more than patients who received standard first operation. **Conclusion:** The serum Ctn test may have implications on diagnosis of MTC by frozen section. Standard first operation can decrease rate of reoperation and recurrence.

Key words medullary thyroid carcinoma; calcitonin; frozen section; reoperation

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 是甲状腺癌中少见的类型。与分化型甲状腺癌不同, MTC 肿瘤细胞对放射碘治疗不敏感, 术后使用甲状腺素片抑制治疗无帮助, 这就需要早期行更加积极的根治性手术。降钙素 (calcitonin, Ctn) 是一种由甲状腺滤泡旁 C 细胞分泌的多肽类激素, 它是诊断甲状腺髓样癌较为重要的临床特异性标记物。以往, 因 MTC 发病率低、手术者对 MTC 认识不足等, 导致术前术中诊断不明而采取较为保守或不规范的手术方式, 待术后病理诊断为 MTC 时, 又往往需要追加二次手术。现今, 通过术前 Ctn 水平检测等手段提高 MTC 早期诊断, 从而及时行根治性手术

是提高 MTC 患者预后的重要方面。本文通过术前检测甲状腺结节病人的 Ctn 水平和术中冰冻, 探讨 Ctn 对术中冰冻在诊断 MTC 上的作用, Ctn 水平对 MTC 诊断的价值和 Ctn 对首次手术方式选择及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 1 月-2015 年 7 月所有因甲状腺疾病在天津医科大学总医院行手术治疗且术前 Ctn 水平增高的 23 例病例, 其中诊断为甲状腺髓样癌 14 例 (60.87%)、乳头状癌 6 例 (26.09%)、结节性甲状腺肿 2 例 (8.70%)、甲状旁腺腺瘤 1 例 (4.35%); 男性 14 例, 女性 9 例; 年龄 26~76 岁, 中位年龄 52 岁。另纳入 1998 年 1 月-2008 年 12 月在天津医科大学总医院进行手术治

作者简介 宋宁宁 (1989-), 男, 硕士在读, 研究方向: 普通外科; 通信作者: 何向辉, E-mail: hxhe0100@163.com。

疗,术后病理证实甲状腺髓样癌 14 例患者。

本研究中的 28 例 MTC 病例中女性 17 例,男性 11 例;年龄 26~75 岁,中位年龄 52 岁。主诉为甲状腺肿物 22 例,颈淋巴结肿大 3 例,甲状腺肿物伴颈淋巴结肿大 3 例。主诉时间为 1 d~1 月的有 12 例,在 1 月~1 年的有 9 例;在 1~5 年的有 3 例,>5 年的有 4 例。家族性甲状腺髓样癌有 3 例,均为女性,其中 2 例为姐妹俩。

1.2 病例分组及基线资料比较 根据术前有无检测 Ctn 和术中冰冻分为两组:1998~2008 年治疗病例为 A 组 ($n=14$),2013~2015 年治疗病例为 B 组 ($n=23$)。A 组均未行术前 Ctn 检测和术中冰冻,诊断依靠首次手术术后病理;2013 年 1 月之后对疑似甲状腺癌的病例常规行术前 Ctn 检测和术中冰冻,术中出现以下情况之一则按髓样癌处理:(1)术前 Ctn 超过正常上限值时,术中快速冰冻提示癌;(2)术中冰冻提示髓样癌。AB 两组患者基线资料的差异性比较无明显统计学意义($P>0.05$)。

1.3 手术方式 A 组:单纯甲状腺肿物或肿大淋巴结摘除术 4 例,腺叶伴或不伴峡部切除 7 例,腺叶及峡部切除联合单纯肿大淋巴结切除 2 例,全甲状腺切除联合右侧颈淋巴结清扫术 1 例。B 组:根据 ATA 指南,标准术式为全甲状腺切除、单/双侧中央区淋巴结清扫。当术前怀疑侧颈部淋巴结转移时,应同期施行单侧或双侧侧颈部淋巴结清扫(II~IV)。本组中全甲状腺切除 13 例,单侧叶切除 1 例,同期单侧中央区清扫 9 例,同期双侧中央区清扫 2 例,同期单侧功能性颈清 8 例。

1.4 随访 复发的定义是 Ctn 水平显著增高时影像学下可疑阳性或者形态学阳性的病例。本研究对术后确诊的 28 例甲状腺髓样癌患者均进行了随访,随访时间为 1 年。随访患者均未发现远处转移。

1.5 统计学方法 所有数据采用 IBM SPSS 20.0 统计软件包进行处理分析,计数资料用百分数表示。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 降钙素诊断甲状腺髓样癌的情况 术前 Ctn 水平增高的 23 例中,术后证实 MTC 的有 14 例患者,此 14 例患者术中冰冻提示 MTC 者 12 例;术中冰冻均提示癌,未能提示癌类型的有 2 例,而此 2 例术前 Ctn 水平增高,这说明术前 Ctn 水平的检测对术中冰冻在 MTC 的诊断上具有提示作用。

术前 Ctn 水平增高但术后未证实为 MTC 的有 9 例,其中乳头状癌 6 例,结节性甲状腺肿 2 例,甲

状旁腺腺瘤 1 例,因此,术前血清 Ctn 增高中甲状腺髓样癌的检出率为 60.87%(14/23)。为了进一步研究 Ctn 水平对诊断 MTC 的价值,笔者将 Ctn 水平增高的 23 例病例进行分组:非 MTC 组、MTC 局灶组、MTC 淋巴结转移组,3 组之间血清 Ctn 水平的比较见表 1。MTC 转移组 Ctn 水平与其他两组差异性比较具有统计学意义(表 1)。

表 1 非 MTC 组、MTC 局灶组及 MTC 淋巴结转移组降钙素水平的比较

Tab 1 Comparison of the levels of calcitonin among non-MTC group, MTC group and MTC with lymph node metastasis group

分组	<i>n</i>	最小值-最大值/(pg/mL)	降钙素水平/(pg/mL)
非 MTC 组	9	5.23~11.90	7.45±1.98
MTC 局灶组	6	19.10~164	77.16±68.47 [▲]
MTC 转移组	8	18.60~2 000	925.36±822.93 [▲]

[▲]与非 MTC 组相比无统计学差异, $P=0.08$;[△]与其他两组相比有统计学差异

2.2 降钙素联合术中冰冻对首次手术术式规范和预后意义 A 组共有 14 例 MTC 患者,有 7 例(50%) 在 1 个月内追加二次手术。术后病理证实:残癌率为 85.7%(6/7),其中甲状腺残癌率为 42.9%(3/7),颈清扫术后淋巴结阳性率为 42.9%(3/7)。B 组共有 14 例 MTC 患者,无 1 例因首次手术不足而二次手术者。两组二次手术率差异性比较具有统计学意义($P=0.002$)。

两组随访时间均为 1 年,甲状腺髓样癌的随访率为 100%。A 组 1 年内因复发而行手术者 4 例(28.57%,4/14),手术次数 4 次。B 组 14 例甲状腺髓样癌中,1 年内复发者 2 例(14.28%,2/14),手术次数 2 次。两组 1 年内因复发而行再次手术的差异性比较无统计学意义($P=0.357$)。

3 讨论

甲状腺髓样癌是来源于滤泡旁 C 细胞的恶性肿瘤,与分化型甲状腺癌不同,MTC 属于 APUD(摄取胺前体脱羧细胞,即弥散的神经内分泌细胞)系统肿瘤。MTC 发生率仅占甲状腺癌的 1%~5%,但死亡率高达甲状腺癌相关死亡率的 8%~13%^[1]。其好发年龄为 40~60 岁,首发临床表现常为孤立的甲状腺结节。由于 MTC 易于向颈部淋巴结转移,肿大颈部淋巴结也可能是患者就诊的首发临床表现。手术是唯一可治愈 MTC 的手段。在保证并发症发生率可被接受的同时,手术的切除范围应该包括所有甲状腺癌灶及颈部转移淋巴结^[2]。外科医生对甲状腺髓样癌认识不足,首次手术术前及术中诊断不明是导

致甲状腺髓样癌近期追加二次手术的主要原因。本院利用术前降钙素基础水平联合术中冰冻,以望提高甲状腺髓样癌术前术中诊断,从而使患者在首次手术中切除范围达到规范。

由于血清 Ctn 水平对提示 MTC 的高敏感性和特异性^[3],在临床上其可用于协助 MTC 的诊断和监测术后复发。我院行术中冰冻的 14 例 MTC 案例中,12 例提示髓样癌,2 例提示癌但不能提示具体类型。后者术前降钙素水平均增高,按照 MTC 手术标准处理,术后病理均得到确诊。这些数据表示,术前 Ctn 检测对术中冰冻诊断 MTC 具有提示作用。两种方法联合能够提高 MTC 术前术中的诊断。在 14 例 MTC 患者中,血清 Ctn 水平均高于正常值上限,此项结果与另一个研究结果一致^[4]。但 Ctn 增高并不是甲状腺髓样癌所特有,高钙血症、高胃泌素血症、分化型甲状腺癌、甲状腺肿和慢性自身免疫性甲状腺炎等均可引起假阳性结果^[5]。本研究纳入的 B 组所有案例中,Ctn 假阳性出现了 9 例,其中乳头状癌 6 例,结节性甲状腺肿 2 例,甲状旁腺腺瘤 1 例。进一步研究我们发现假阳性案例的 Ctn 值都处于低水平,低于 MTC 局灶案例($P=0.08$),两组又显著低于 MTC 颈转移组($P<0.05$)。有研究称,将 19 pmol/mL 作为判断甲状腺髓样癌区别高钙血症的截断值,从而提高了 MTC 诊断的准确度^[6]。ATA 指南曾指出,术前 Ctn 基础水平提示肿瘤的负荷量,并预示着淋巴结转移的程度^[7]。后在最新版指南中表示,颈清的范围(II~V)可根据术前基础 Ctn 水平来决定,即 Ctn 水平超过 20、50、200、500 pg/mL 分别预示着同侧中央区及侧颈区、对侧中央区、对侧侧颈区和上纵隔区域淋巴结转移的可能,但此项推荐级别由于证据不足等原因仅作为不支持也不反对的建议^[8]。总之,用于鉴别 MTC 和其他引起 Ctn 水平增高的疾病,术前基础 Ctn 水平截断值仍然存在争议,根据其水平决定侧颈清范围也需要大样本数据进行验证。

甲状腺髓样癌近期再手术的主要原因是由于缺乏术中明确诊断而致首次手术不规范、切除范围不充足。我院 1998–2008 年的 14 例 MTC,术前及术中均未诊断明确,后有 7 例近期内追加手术,残癌率高达 85.7%,同时伴发颈部淋巴结转移的占

42.9%。二次手术不仅增加患者的经济负担,也会因首次手术后颈部瘢痕粘连、解剖层次不清等增加手术的难度和并发症的发生,降低了彻底切除肿瘤的可能。利用术前 Ctn 水平及术中冰冻,笔者观察到术前术中 MTC 诊断的提高,能够规范首次手术的切除范围,显著降低了因切除范围不足而导致近期追加二次手术的风险,1 年内因复发而行再次手术的风险也有所下降。这些发现表明提高 MTC 术前术中诊断能够提高疾病的预后,并降低患者经济负担。

综上所述,术前降钙素检测有助于提高术中冰冻对甲状腺髓样癌的诊断价值。甲状腺髓样癌术前术中诊断不明是近期追加手术的主要原因,首次手术切除范围充足可降低术后复发率。提高外科医师对甲状腺髓样癌的认识,强调术前检测血清降钙素水平及术中冰冻在疑似 MTC 病例中的常规运用,选择规范的手术方式,是提高患者临床预后的重要方面。

参考文献:

- [1] Wells S A Jr, Asa S L, Dralle H, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2015,25(6):567
- [2] Tuttle R M, Ball D W, Byrd D, et al. Medullary carcinoma[J]. *J Natl Compr Cane Netw*, 2010,8(5):512
- [3] Wells S J, Dilley W G, Fardon J A, et al. Early diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma[J]. *Arch Intern Med*, 1985, 145(7):1248
- [4] Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impa Ctn of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer:experience in 10 864 patients with nodular thyroid disorders[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1):163
- [5] Guesgen C, Willms A, Zwad A, et al. Investigation of FaCtnors potentially influencing calcitonin levels in the screening and Follow-Up for medullary thyroid carcinoma:a cautionary note[J]. *BMC Clin Pathol*, 2013,13(1):27
- [6] Kwon H, Kim W G, Choi Y M, et al. A cut-off value of basal serum calcitonin for detecting macroscopic medullary thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(4):598
- [7] Kloos R T, Eng C, Evans D B, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American thyroid association[J]. *Thyroid*, 2009, 19(6):565
- [8] Valderrabano P, Klippenstein D L, Tourtelot J B, et al. New American thyroid association sonographic patterns for thyroid nodules perform well in medullary thyroid carcinoma: institutional experience, systematic review, and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8):1093

(2016-08-31 收稿)